

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixoroso, 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Pixoroso, 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pixoroso, 20 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Pixoroso, 20 mg + 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pixoroso, 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 4 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą.

Pixoroso, 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 8 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą.

Pixoroso, 20 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 4 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą.

Pixoroso, 20 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 8 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

tabletki powlekane (tabletki)

Pixoroso, 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem S1 po jednej stronie tabletki.

Wymiary: średnica około 9 mm.

Pixoroso, 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Jasnobrązowawo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem S2 po jednej stronie tabletki.

Wymiary: średnica około 11 mm.

Pixoroso, 20 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowawo-różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem S3 po jednej stronie tabletki.

Wymiary: średnica około 11 mm.

Pixoroso, 20 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Ciemnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem S4 po jednej stronie tabletki.

Wymiary: średnica około 11 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pixoroso jest wskazany jako terapia zastępcza u dorosłych pacjentów u których rozuwastatyna i peryndopryl podawane równocześnie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym okazały się skuteczne w kontrolowaniu nadciśnienia tętniczego i u których występuje wysokie ryzyko pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego (w celu zapobiegania poważnym incydentom sercowo-naczyniowym) lub jedno z następujących schorzeń współistniejących:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.

Produktu leczniczego złożonego nie należy stosować w leczeniu początkowym.

Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Pacjenci powinni kontynuować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu podczas leczenia produktem leczniczym Pixoroso.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produkt leczniczy Pixoroso może być podawany pacjentom z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U tych pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego (patrz punkt 4.4). Stosowanie rozuwastatyny w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku mogą być leczone Pixoroso w zależności od czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Pixoroso należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Pixoroso jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pixoroso u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Polimorfizm genetyczny

Znane są określone typy polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów, u których występują takie określone typy polimorfizmów, zaleca się stosowanie niższej dawki dobowej rozuwastatyny.

Terapia współlistniejąca

Rozuwastatyna występująca w Pixoroso jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Pixoroso jest podawany równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym połączeniami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Pixoroso. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z produktem leczniczym Pixoroso jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania produktu leczniczego Pixoroso i terapii równoległej (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pixoroso należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę rano przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne inhibitory ACE (ang. Angiotensin Converting Enzyme) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE;
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Czynna choroba wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i zwiększeniem aktywności którejkolwiek z nich przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (GGN),
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4);
- u pacjentów z miopatią;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną;
- jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Pixoroso przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5);
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące rozuwastatyny i peryndoprylu mają zastosowanie do Pixoroso.

Wpływ na czynność wątroby

Rozuwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczką cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony.

Biorąc pod uwagę działanie rozuwastatyny i peryndoprylu, Pixoroso jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym utrzymującym się podwyższeniem aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (patrz punkt 4.3). Pixoroso należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie. Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych składników.

Pacjenci otrzymujący Pixoroso, u których wystąpi żółtaczką lub znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni odstawić Pixoroso i poddać się odpowiedniej obserwacji lekarskiej (patrz punkt 4.8).

Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5).

Rozuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek powyżej 70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać terapii.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub, kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona ($> 5 \times \text{GGN}$), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym $\text{CK} > 5 \times \text{GGN}$.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy

kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times \text{GGN}$) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM - immunozależna miopatia martwicza). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Pixoroso. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Dane z badań klinicznych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe, jeśli była ona stosowana z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i rozuwastatyny. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Pixoroso nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza. Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Pixoroso i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Nie należy stosować rozuwastatyny, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.8). Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie

tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie rozuwastatyny i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania produktu leczniczego Pixoroso, nie należy nigdy ponownie stosować produktu leczniczego Pixoroso u tego pacjenta.

Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równoległe z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie rozuwastatyny nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

Śródmiąższowe zapalenie płuc

W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8).

Występujące objawy mogą obejmować duszności, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, spadek masy ciała i gorączkę). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, w większości u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/L.

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Stabilna choroba wieńcowa

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia Pixoroso, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu Pixoroso. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Pixoroso.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki mitralnej/ kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE peryndopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), produkt jest przeciwwskazany. Pixoroso nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirens kreatyniny <60 ml/min. U tych pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawek poszczególnych składników (patrz punkt 4.2).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Pixoroso.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) produktem Pixoroso.

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, obserwowano białkomocz, wykrywany za pomocą testu paskowego i mający w większości przypadków pochodzenie kanalikowe. Nie wykazano, aby białkomocz był czynnikiem predykcyjnym ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Transplantacja nerki

Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Pixoroso u pacjentów z niedawno wykonaną transplantacją nerki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może być śmiertelny. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów), u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a poziomy C1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszającymi ból brzucha.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (NEP, ang. neutral endopeptidase) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich infekcji, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Grupy etniczne

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów pochodzących z Azji w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza częściej występującej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważy się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące zdarzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu, a także zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub pacjenci, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol) a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami zakończone zgonem arytmie. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeśli

jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej środków jest uważane za właściwe, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z litem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i litu (patrz punkt 4.5).

Leki oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone- System)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, ang. Angiotensin Receptor Blockers,) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAAS poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu leczniczego Pixoroso z innymi lekami, chociaż przeprowadzono badania z rozuwastatyną i peryndoprylem osobno. Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Związane z rozuwastatyną

Wpływ równoległe stosowanych leków na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportujących, w tym dla wątrobowego transportera wychwytyjącego OATP1B1 oraz dla transportera wypływu odkomórkowego BCRP. Równoległe podawanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących może skutkować zwiększeniem stężenia rozuwastatyny w osoczu oraz zwiększeniem ryzyka rozwoju miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Cyklosporyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i cyklosporyny powoduje około 7-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny w porównaniu z AUC u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Rozuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących równocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i inhibitorów proteaz znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na przykład, w przeprowadzonym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteaz (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru), powodowało odpowiednio około trzykrotne i

siedmiokrotne zwiększenie AUC i $C_{\max}$ dla rozuwastatyny. Równoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz niektórych kombinacji inhibitorów proteaz można rozważyć po uważnym przeanalizowaniu zmian dawkowania rozuwastatyny z uwzględnieniem spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny $C_{\max}$ oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki z przeprowadzonych specyficznych badań interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu lub innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (1 g na dobę lub większej) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów i rozuwastatyny w dawce 40 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od dawki 5 mg.

Ezetymib: Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem pod względem występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki przeciw nadkwaśności: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu mniej więcej o 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Nie badano, jakie znaczenie ma ta interakcja w praktyce klinicznej.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC rozuwastatyny o 20% i stężenia maksymalnego $C_{\max}$ rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań *in vivo* oraz *in vitro* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego lub pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Z tego względu interakcje międzylekowe wynikające z metabolizmu przy udziale cytochromu P450 nie są spodziewane. Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP 2C9 i CYP 3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP 2A6 i CYP 3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Gdy konieczne jest podawanie rozuwastatyny równolegle z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję ustroju na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny powinny zostać dostosowane. Należy rozpocząć od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę, jeżeli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Należy dostosować maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny tak, aby spodziewana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła ekspozycji przy stosowaniu dawki dobowej 40 mg rozuwastatyny przyjmowanej bez wchodzących w interakcje produktów leczniczych, na przykład dawka rozuwastatyny 20 mg z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) oraz dawka rozuwastatyny 10 mg przy jednoczesnym podawaniu atazanawiru/rytonawiru (zwiększenie 3,1-krotne).

Tikagrelor: Tikagrelor może wpływać na nerkowe wydalanie rozuwastatyny, zwiększając ryzyko akumulacji rozuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, wzrostu stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) i rabdomiolizy.

Jeśli zaobserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność, podczas zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ równolegle stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + Woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotnie ↑
Cyklosporyna 75 mg dwa razy/dobę do 200 mg dwa razy/dobę, przez 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, przez 10 dni	7,1- krotnie ↑
Darolutamid 600 mg, dwa razy/dobę, przez 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2- krotnie ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8- krotnie ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg, raz na dobę, przez 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1- krotnie ↑
Roksadustat 200 mg, co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9- krotnie ↑
Welpataswir 100 mg, raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7- krotnie ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/ Rytonawir 100 mg, raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy/dobę, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6- krotnie ↑
Symeprewir 150 mg raz na dobę, przez 7 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,8- krotnie ↑
Teryflunomid	Brak danych	2,5- krotnie ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg, raz na dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3- krotnie ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg raz na dobę, przez 7 dni	5 mg raz na dobę, przez 7 dni	2,2- krotnie ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 17 dni	20 mg raz na dobę, przez 7 dni	2,1- krotnie ↑
Kapmatynib 400 mg dwa razy/dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,1- krotnie ↑
Tafamidis 61 mg dwa razy/dobę w dniu 1 i 2, następnie raz na dobę w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2,0- krotnie ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2- krotnie ↑
Fostamatynib 100 mg dwa razy/dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2,0- krotnie ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Febuksostat 120 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	1,9- krotnie ↑

Gemfibrozyl 600 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9- krotnie ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6- krotnie ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni	10 mg raz na dobę, przez 7 dni	1,5- krotnie ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy/dobę, przez 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotnie ↑
Dronedaron 400 mg, dwa razy/dobę	Brak danych	1,4- krotnie ↑
Itraconazol 200 mg raz na dobę, przez 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4- krotnie ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, przez 14 dni	10 mg, raz na dobę, przez 14 dni	1,2- krotnie ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg cztery razy/dobę, przez 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Bajkalina 50 mg trzy razy/dobę, przez 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny. Zwiększenie zostało oznaczone symbolem “↑”, a zmniejszenie – symbolem “↓”. **Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję. AUC = pole pod krzywą		

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania: aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni; flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni; fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni; ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni; ryfampina 450 mg raz/dobę, przez 7 dni; sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni.

Wpływ rozuwastatyny na równolegle stosowane leki

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zmniejszenie dawki rozuwastatyny lub zaprzestanie jego podawania może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenie leku w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki środka antykoncepcyjnego. Brak jest jakichkolwiek danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i hormonalnej terapii zastępczej, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania, jak podczas jednoczesnego stosowania ze środkami antykoncepcyjnymi. Jednakże były one stosowane jednocześnie i dobrze tolerowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych.

Inne leki:

Digoksyna: na podstawie przeprowadzonych odpowiednich badań dotyczących interakcji można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną.

Kwas fusydowy: nie prowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, stosowanie rozuwastatyny należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Związane z peryndoprylem

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas – amiloryd. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często monitorując stężenie potasu w surowicy krwi.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren: U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia: Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o

małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu – ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren: U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna: Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu: Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz niżej.

Lit: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie jest zalecane stosowanie peryndoprylu z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące): Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen: Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkowanie leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu: Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększanymi dawkami peryndoprylu. W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie zwiększana.

W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu. We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenia kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton): Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca od II do IV klasy (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonych zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu. Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę: Kiedy inhibitory ACE są jednocześnie podawane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne: Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu. Leczenie skojarzone z nitrogliceryną, innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpсихотyczne/środki znieczulające: Jednoczesne stosowanie środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpсихотycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Leki działające sympatykomimetycznie: Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto: Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłczan), stosowanymi w iniekcji, oraz jednoczesnemu leczeniu inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pacjentki w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia Pixoroso (patrz punkt 4.3).

Ciąża

W oparciu o istniejące dane dotyczące poszczególnych składników, jak opisano poniżej, Pixoroso jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Rozuwastatyna

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko wynikające ze stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia kobiety w ciąży. Wyniki badań wykonanych na zwierzętach zawierają ograniczone dowody toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas leczenia tym produktem pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Peryndopryl

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nieznaczne zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz także punkt 5.3. Jeśli wystąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być dokładnie obserwowane pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

W oparciu o istniejące dane dotyczące poszczególnych składników, jak opisano poniżej, Pixoroso jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Rozuwastatyna

Ograniczone dane pochodzące z opublikowanych doniesień wskazują, że rozuwastatyna jest obecna w mleku kobiet karmiących. Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Z uwagi na mechanizm działania rozuwastatyny, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt.

Peryndopryl

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności przy stosowaniu Pixoroso.

Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

Nie obserwowano wpływu peryndoprylu na rozrodczość lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem Pixoroso na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych rozuwastatyny można sądzić, że nie powinien on wywierać takiego wpływu.

Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona w czasie przyjmowania Pixoroso.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE: najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli:

Działania niepożądane wyszczególnione poniżej zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji narządów MedDRA. Częstości występowania działań niepożądanych są określone według następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)
- Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)
- Częstość występowania nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Rozuwastatyna	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieżyt nosa	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	-	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje z nadwrażliwości włącznie z obrzękiem naczynioruchowym	Rzadko	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹	Często	-
	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*

Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Nieznana	Niezbyt często
	Dezorientacja	-	Bardzo rzadko
	Depresja	Nieznana	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często
	Parestezje	-	Często
	Zaburzenia smaku	-	Często
	Senność	-	Niezbyt często*
	Omdlenie	-	Niezbyt często*
	Neuropatia obwodowa	Nieznana	-
	Polineuropatia	Bardzo rzadko	-
	Utrata pamięci	Bardzo rzadko	-
	Udar mózgu prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).	-	Bardzo rzadko
	Miastenia	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Często
	Miastenia oczna	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Szum uszny	-	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	-	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4)	-	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	-	Rzadko
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Nieznana	Często
	Duszność	Nieznana	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często
	Zaparcie	Często	Często
	Biegunka	Nieznana	Często
	Zaburzenie smaku	-	Często

	Mdłości	Często	Często
	Wymioty	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Nieznana	-
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	-	Często
	Ból stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często*
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-
	Zespół toczniopodobny	Rzadko	-
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	-
	Choroby ścięgien, czasem powikłane zerwaniem	Nieznana	-
	Immunozależna miopatia martwicza	Nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko
	Krwimocz	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Nieznana	Niezbyt często*
	Gorączka	-	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi		Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności	Rzadko	Rzadko

	enzymów wątrobowych		
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu (patrz punkt 4.4).	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach

Dodatkowe informacje związane z rozuwastatyną

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych zależy od dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów a podczas leczenia dawką 40 mg u około 3% pacjentów stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę zawartości białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+”. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie hematurii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że jej częstość jest mała.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomyolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej ($>5 \times \text{GGN}$) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Działanie na wątrobę: U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia seksualne
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Częstość występowania rhabdomyolizy, ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek i wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po dawce 40 mg.

Dodatkowe informacje związane z peryndoprylem

Badania kliniczne

W okresie randomizacji badania EUROPA, zbierano dane dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl, więcej pacjentów zostało wyłączonych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n=129).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji na temat przedawkowania Pixoroso u ludzi.

Rozuwastatyna

Objawy i sposób postępowania

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania rozuwastatyny. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i jeśli jest to konieczne zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Wydaje się, że hemodializa nie ma zastosowania w leczeniu przedawkowania.

Peryndopryl

Objawy:

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk oraz kaszel.

Sposób postępowania:

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl jest usuwany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca. Reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy stale kontrolować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, leki modyfikujące stężenie lipidów w skojarzeniu z innymi lekami,
Kod ATC: C10BX21

Pixoroso to połączenie rozuwastatyny, selektywnego i kompetycyjnego inhibitora reduktazy HMG-CoA, oraz soli *tert*-butyloaminowej peryndoprylu, inhibitora konwertazy angiotensyny. Właściwości farmakologiczne produktu leczniczego wynikają z właściwości każdego ze składników przyjmowanych osobno.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do miewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Powoduje również zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nieHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 2. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dose	N	LDL-C	Całkowity-C	HDL-C	TG	nieHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Działanie lecznicze jest osiągane w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, czy też kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pixoroso nie był badany pod kątem zachorowalności i śmiertelności.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie podstawowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/L) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, 1998).

Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (< 3 mmol/L).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C (< 3 mmol/L), które jest celem terapii wg zaleceń EAS, osiągnęło trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem skuteczniej zmniejsza stężenie triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (METEOR), z udziałem 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat, z małym ryzykiem choroby wieńcowej (zdefiniowanym jako $< 10\%$ przez okres 10 lat w skali Framingham), u których średnie stężenie LDL-C wynosiło 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), z subkliniczną miażdżycą naczyń tętniczych (stwierdzoną za pomocą pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej CIMT - *ang. Carotid Intima Media Thickness*) stosowano rozuwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub placebo przez okres 2 lat. Rozuwastatyna znacznie zmniejszała szybkość progresji zmian maksymalnego CIMT mierzonej w 12 miejscach tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo (przedział ufności 95% -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Zmiana od wartości początkowych wynosiła -0,0014 mm/rok (0,12%/rok – nieznamienna) dla rozuwastatyny i progresja o +0,0131 mm/rok (1,12%/rok ($p < 0,0001$)) dla placebo. Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy zmniejszeniem CIMT i redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko choroby wieńcowej w grupie pacjentów biorących udział w badaniu METEOR było małe. Nie była to reprezentatywna grupa do stosowania rozuwastatyny 40 mg. Dawka 40 mg powinna być przepisywana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ($n=8901$) lub do grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ($n=8901$) a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p < 0,001$) w grupie stosującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą kontrolowaną placebo.

Analiza „post-hoc” podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham $> 20\%$ (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ($p = 0,028$) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne Zmniejszenie Ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,193$). Analiza „post-hoc” w podgrupie dużego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE $\geq 5\%$ (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczące ($p=0,0003$) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło

5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmienną w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie z placebo), zapalenia nosogardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Peryndopryl

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienną.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.

Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja osiągana jest w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia („rebound”).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Inhibitor ACE stosowany w połączeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących Pixoroso u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z Pixoroso we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz leczeniu dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczy rozuwastatyny

Wchłanianie

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu mniej więcej po 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce powstawania cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 L. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

Metabolizm

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja

Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C - związek transportowy w błonie komórki wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Wiek i płeć

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku i płci dorosłych pacjentów na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny.

Rasa

U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. U Hindusów występuje 1,3-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i C_{max}. Nie stwierdzono, jaki jest związek tych obserwacji z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i negroidalnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek

W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było mniej więcej o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy z 8 i z 9 punktami w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali Child-Pugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy mających powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP kodowanych przez gen SLCO1B1 (OATP1B1) i/lub gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1,6 większą ekspozycją (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono genotypy SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

Dotyczy peryndoprylu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwiobiegu, to aktywny metabolit - peryndoprylat. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a więc biodostępność; peryndoprylu z *tert*-butyloaminą należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce podawanej rano przed posiłkiem.

Liniowość

Wykazano zależność liniową pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 L/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, zależy jednak od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany głównie z moczem; okres półtrwania w fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi ok. 17 godzin, stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 4 dni.

Osoby w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny). Peryndoprylat jest usuwany w czasie dializy, klirens wynosi 70 ml/min.

Pacjenci z marskością wątroby

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych z użyciem Pixoroso.

Dotyczy rozuwastatyny

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzone u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu ze zmianami w pęcherzyku żółciowym u psów; zmiany te nie występowały u małp. Dodatkowo po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkodzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, w tym zmniejszenie wielkości, masy i przeżycia nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki, kiedy ekspozycja ustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

Dotyczy peryndoprylu

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

Toksyczny wpływ na rozród i wpływ na płodność

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Rakotwórczość, mutageneza

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka

- Pixoroso, 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

- Pixoroso, 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

- Pixoroso, 20 mg + 4 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

- Pixoroso, 20 mg + 8 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający: 10, 30, 60, 90 oraz 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pixoroso, 10 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr

Pixoroso, 10 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr

Pixoroso, 20 mg + 4 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr

Pixoroso, 20 mg + 8 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO